

氏名	萩原善行		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	第3446号		
学位授与年月日	平成10年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者		
学位論文名	ラット網膜光凝固後におけるvascular endothelial growth factorおよびbasic fibroblast growth factor発現の経時的变化		
論文審査委員	主査教授 三木 徳彦	副主査教授 岩尾 洋	
	副主査教授 高木 宏		

論文内容の要旨

【目的】 皮膚や胃の組織損傷後の瘢痕形成過程において、vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor(b-FGF) 等の増殖因子が血管透過性亢進や血管新生を促進することが知られている。そこで、眼底疾患の治療に用いられる光凝固による網脈絡膜凝固壊死後のラット網脈絡膜組織におけるVEGFおよびb-FGF等の発現を経時的に定量して、これらの増殖因子と光凝固による血管透過性亢進や血管新生などの合併症との関連について検討した。

【方法】 臨床で用いられる中等度凝固で正常ラット眼に豆まき状光凝固を施行し、凝固施行3時間、1日、2日、4日後に網膜および脈絡膜組織を分離摘出後、VEGFおよびb-FGFのmessenger RNA (mRNA)発現をnorthern blot analysisにて定量した。また網膜および脈絡膜瘢痕化の示標としてビメンチンのmRNA定量を行い、上記の各時点および凝固1週間後における所見を光学顕微鏡で観察した。

【結果】 実験期間中、脈絡膜のVEGFとb-FGFに関しては増減をみとめなかった。一方、網膜では、凝固3時間後、組織所見で網膜下滲出液が見られ、VEGFは増加を認めた。24時間後、網膜下滲出液は減少し、VEGFもまた減少の傾向にあったが、b-FGFは増加した。48時間後、光凝固部の神経網膜の24時間後には存在しなかったグリア様組織がみとめられ、ビメンチンの増加は最大となった。しかし、網膜のVEGFとb-FGFは逆に減少した。

【結論】 光凝固直後の網膜下滲出液形成には網膜内のVEGFが関連することが考えられ、さらに網膜内のb-FGFがグリア系細胞による瘢痕形成促進に影響している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

網膜レーザー光凝固は眼底疾患の有効な治療法として確立している。しかし、その作用機序に関する研究は形態学的側面からすすめられてきたが、合併症の発症も含めて、まだ十分に解明されていない。そこで、光凝固後における網脈絡膜組織の瘢痕修復過程を分子生物学的側面から解明すべく、有色ラット眼底に、日常臨床に用いられる中等度光凝固を豆まき状に施行し、3時間後、24、48、96時間後に眼摘し、網膜と脈絡膜に分けて、血管透過性亢進や血管新生に関与するとされているvascular endothelial growth factor(VEGF)、血管新生の促進に関与するbasic fibroblast growth factor(b-FGF) のmessenger RNA(mRNA) 発現をnorthern blot法にて定量し、同様にグリア系細胞、線維芽細胞、網膜色素上皮細胞による網膜瘢痕化の示標としてビメンチンのmRNAを定量した。さらに、各時点における病理組織所見も光学顕微鏡的に比較検討した。その結果、光凝固3時間後では、網膜下液は認められたが、網膜グリ

ア系細胞の増殖はなく、網膜ビメンチンmRNAも増加なく、網膜VEGF mRNAが増加していた。24時間後では、網膜ビメンチンmRNAは有意な増加を示したが、VEGF mRNAは逆に減少傾向にあった。また、b-FGF mRNAは、ビメンチンの最大増加に先立ち3.5倍と最大に増加していた。48時間後には、ビメンチンmRNAは最大に増加したが、VEGFは有意の減少を示し、b-FGFもまた減少傾向にあった。また、脈絡膜のVEGFとb-FGFは、実験期間中、有意な変動を示さなかった。以上の結果より、光凝固直後からみられた網膜下液産生と網膜内のVEGFとの関連が考えられ、さらに、網膜内に発現するb-FGFが瘢痕形成過程における網膜グリア系細胞の増殖促進に影響している可能性が示唆された。本研究は、網膜光凝固の分子生物学的側面からの作用機序の解明に一定の成果が認められる。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を授与されるに値すると判定された。